

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 59-172418

(43)Date of publication of application : 29.09.1984

(51)Int.Cl.

A61K 9/70

(21)Application number : 58-048206

(71)Applicant : NITTO ELECTRIC IND CO LTD

(22)Date of filing : 22.03.1983

(72)Inventor : OTSUKA SABURO

ITO YUSUKE

YOSHIKAWA TOSHIYUKI

TOKUDA SHOICHI

(54) PREPARATION OF COMPOSITE DRUG

(57)Abstract:

PURPOSE: To prepare a composite drug containing increased amount of drug per unit area and having industrial advantage, by crosslinking a surface of a polymer film, and laminating a mixture of a polymer and a specific transcutaneous drug to the other face of the film by coating or transfer.

CONSTITUTION: The surface layer of one face of a polymer film into which a contacted drug can be permeated (e.g. polyvinyl acetate film) is crosslinked. The other face of the film is coated or transferred with a mixture obtained by adding a transcutaneous drug to a polymer having pressure-sensitive adhesivity at normal temperature, to form a laminated composite drug. The amount of the transcutaneous drug added to the polymer is more than the saturation solubility in the polymer. An acrylic copolymer is most suitable for industrial purpose. The transcutaneous drug is a solid at $\geq 0^{\circ}\text{C}$, e.g. corticosteroids, analgesic and antiinflammatory agent an antibiotic substance, etc. The crystallization of the drug in the polymer layer is inhibited, the obtained drug can be applied surely to the skin, the drug can be absorbed easily through the skin, and the drug action can be controlled.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than
the examiner's decision of rejection or
application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑤ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

② 公開特許公報 (A)

昭59—172418

⑥ Int. Cl.³
A 61 K 9/70

識別記号

庁内整理番号
7057-4C

③ 公開 昭和59年(1984)9月29日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 6 頁)

④ 複合製剤の製法

⑦ 特 願 昭58—48206

⑧ 出 願 昭58(1983)3月22日

⑨ 発 明 者 大塚三郎

茨木市下穂積1丁目1番2号日
東電気工業株式会社内

⑨ 発 明 者 伊藤祐輔

茨木市下穂積1丁目1番2号日

東電気工業株式会社内

⑨ 発 明 者 吉川利之

茨木市下穂積1丁目1番2号日

東電気工業株式会社内

⑨ 発 明 者 徳田祥一

茨木市下穂積1丁目1番2号日

東電気工業株式会社内

⑩ 出 願 人 日東電気工業株式会社

茨木市下穂積1丁目1番2号

特 許 公 報

1. 発明の名称

複合製剤の製法

2. 特許請求の範囲

接触した薬物が移行しうる重合物膜フィルム
(又はシート)の片面にその表面部分のみを架橋
する処理を施すと共に、他面に常温で湿圧接着性
である高分子物質に少なくとも1つで固体である
経皮吸収性薬物を前記物質に対する溶解度以上で
添加してなる配合物を塗布又は転写して固状に形
成してなることを特徴とする複合製剤の製法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は薬物の単位面積当りの量を増大せしめ
た新規な複合製剤の製法に関するものである。

常温で湿圧接着性である高分子物質に薬物を含
有させ、これを支持体上に形成してなる、経皮吸
収タイプの医薬製剤は随々提議されている。

近時、薬理作用を确实に得るため、或いは単位
面積当りの薬物量の増大を計るなどの理由により、
高分子物質中に薬物質の溶解度以上の薬物を配合

する試みがなされているが、このように薬物を過
剰に配合すると、支持体上に形成した高分子物質
膜の厚面で薬物が結晶化し、薬物質の湿圧接着性
を著しく低下させるという問題がある。

そこで、薬物の配合量を高分子物質の溶解度以
下とし、物質膜の厚みを厚くすることによって、
単位面積当りに供給しうる薬物量の増大を計るこ
とも試みられているが、単位体積当りの薬物量が
少ないために十分な薬効が期待できなかったり、
皮膚への接着性が増大して剥離時痛みを伴ったり
するという問題がある。

従って、本発明の目的は、単位面積当りに供給
しうる薬物量を高分子物質膜の厚みを厚くするこ
となく増大せしめ、しかも薬物の膜物質層での結
晶化をなくした新規な複合製剤の製法を提供する
ことにある。

本発明の他の目的は、薬効速度を比較的自由に
コントロールできる複合製剤の製法を提供するこ
とにある。

かかる目的は、接触した薬物が移行しうる重合

物質フィルム（又はシート）の片面にその皮膚部分のみを溶解する処理を加すと共に、他面に容易で剥離性である高分子物質に少なくとも0.5で固体である経皮吸収性薬物を前記物質に対する溶解度以上で添加してなる配合物を塗布又は粘着して膜状に形成することによって達成されるのである。

かかる製法によれば、架橋層にて薬物の浸抜けを防止した重合物製フィルムの非架橋面に、配合物を直接塗布するか又は予め成型ライナー上に形成して転着することによって配合物からなる膜に合くまれる溶解度以上の過剰分の薬物は、薬物が結晶化するまでに重合物製フィルムの非架橋面からフィルム中に移行され、従って経日でも薬物の減少がなく、しかも配合物層面で薬物の結晶化がない重合製剤が得られるものである。

このようにして得られた重合製剤は、皮膚面の適用部位に貼着することによって、高分子物質中の薬物が徐々に経皮吸収されると共に、経皮吸収されて減少した薬物量だけ、非架橋部分の重合物

特開明59-172418(2)

製フィルムから高分子物質面へ薬物が供給されるから、重合製剤の単位面積当りの薬物量は実質的に増大せしめたのと同等の効果を発現するものである。

従って、高分子物質に対する薬物の溶解度（非架橋部分の重合物製フィルムに対する薬物の溶解度、及び高分子物質面の厚さ）非架橋部分の重合物製フィルムの厚さの関係を満足させることによって、透効性の重合製剤が、また高分子物質に対する薬物の溶解度（非架橋部分の重合物製フィルムに対する薬物の溶解度、及び高分子物質面の厚さ）重合物製フィルムの厚さの関係を満足させることによって、透効性の重合製剤が、さらにまた高分子物質面及び非架橋部分の重合物製フィルム中の薬物量を飽和溶解度（但し皮膚に対する薬物の溶解度（フィルムに対する薬物の溶解度）とし、高分子物質面の厚さ）非架橋部分の重合物製フィルムの厚さの関係を満足させることによって、透効且つ持続型の重合製剤が夫々得られるものであることが理解されるであろう。

次に本発明の重合製剤の製法に用いられる材料について説明する。

接触した薬物が移行しうる重合物製フィルム（又はシート）としては、ガラス転移温度（ T_g ）が $-50 \sim 100^\circ\text{C}$ で、好ましくは $-40 \sim 0^\circ\text{C}$ の重合物（又は共重合物）単独か、或いは該重合物を少なくとも10重量%含む混合物からなるフィルム（厚みは約 $10 \sim 1000 \mu\text{m}$ が好ましい）であって、例えばポリ酢酸ビニル又は酢酸ビニルと該ビニルと共重合可能な単量体との共重合物、アルコールアクリレートを含む重合物が挙げられる。

T_g が -50°C 以下では物理的強度が弱く、 100°C 以上では可塑性に欠け、皮膚に対して刺激を与えるので好ましくないものである。

前記重合物製フィルムの一方向面には、放射線又は電子線を照射するか、或いはプラズマ処理などによって、該フィルムの表面部分に架橋層が形成される。該架橋層は前記照射或いは処理時に反応性物質を塗布して行ってもよい。該層の厚みは

特に制限されないが、少なくとも $0.5 \mu\text{m}$ あることが必要である。これ以下であると薬物の浸抜けを確実に防止することができず、またフィルムの機械的強度向上にも寄与しない。該層の厚みの上限はフィルムの T_g などにもよるがフィルム厚の半分以下とすることが望ましいものであり、これ以上では薬物移行貯蔵層としての機能に欠けると共に、フィルムの剛性が大きく、皮膚追随性に欠けるので好ましくないものである。

常温で剥離性を有する高分子物質としては、製剤が皮膚に所定期間確実に密着していること、薬物との間に適度な相溶性を有すること、薬物の放出性を阻害しないことなどの条件を満足しうるものであれば特に制限されないが、好ましくは $-70 \sim -10^\circ\text{C}$ の T_g を有する合成樹脂及び／又はゴム的高分子物質である。

T_g が -70°C 以下の高分子物質では、溶剤の保湿度が低下すると共に皮膚へ残留物ができ、しかも剥離時物理的を刺激を皮膚に与えるので好ましくないものであり、 -10°C 以上の高分子物質で

は、物質中での薬物の拡散移動能が低下するため放出性が悪くなり、しかも皮膚への密着性が低下するので好ましくないものである。

最も好ましい T_g は、 -55°C ～ -25°C である。 T_g が -70°C ～ -10°C の常温で適圧接着性を有する高分子物質は、下記の合成樹脂及び／又はゴムの群から選択された系のものから作られる。

合成樹脂としては、ポリビニルアルキルエーテル、ポリ(メタ)アクリレート、ポリウレタン、ポリエステル、ポリアミド、ニチレン-酢酸ビニル共重合体などが挙げられ、ゴムとしては、ステレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体ゴム、ステレン-ブタジエンゴム、ポリブタジエンゴム、ポリイソプレンゴム、ブチルゴム、シリコーンゴム、天然ゴムなどが挙げられる。

しかし、これらの系に於いて単体では必要とする T_g が得られないものは、他の系のものと組み合わせたり、一般に知られる配合剤を添加して必要とする T_g に調整することができる。

本発明者の実験によれば、前述の密着性、粘着

性、溶解性及び放出性の各条件を、最も適宜に且つ比較的簡単な製造操作で満足しうる高分子物質は、アクリル系共重合体であることが判明した。

好ましいアクリル系共重合体は、次の配合組成からなるものである。

即ち、アルキル基の平均C数が4以上の(メタ)アクリル酸アルキルエステルを少なくとも50重量%含むアクリル系共重合体である。

該共重合体は、皮膚への密着性及び薬物に対する溶解性が良好であり、しかも皮膚を刺激することが少なく、薬物を安定的に保持する。

前記共重合体には(メタ)アクリル酸アルキルエステルと他の共重合可能な官能性モノマーとの共重合物を含むものであり、該モノマーは0～20重量%、好ましくは0.5～15重量%の範囲で配合される。

該モノマーは、その添加部数によって共重合体の溶解性を変化させることができるので、基剤からの薬物の放出速度又は量を制御でき、またモノマーの種類を選択することによって共重合体の親

水性を高めることができる。

さらに前記の共重合体には(メタ)アクリル酸アルキルエステルと他の共重合可能なビニルエステルモノマーとの共重合物をも含むものであり、該モノマーは0～40重量%、好ましくは10～30重量%の範囲で配合される。該モノマーを含む共重合物は薬物の溶解性が高いものである。

したがって少なくとも50重量%の(メタ)アクリル酸アルキルエステルと、0～20重量%の前記エステル類と共重合可能な官能性モノマーと、0～40重量%の前記エステル類と共重合可能なビニルエステルモノマーとを主体とするアクリル系共重合体は、0℃で固体である経皮吸収性薬物を担持する高分子物質として好適なものであることが理解されるであろう。

少なくとも0℃で固体である経皮吸収性薬物としては、

①コルチコステロイド類：例えばハイドロコルチゾン、プレドニゾン、バラノクソン、ベクロメタゾンプロピオンート、フルメクソン、ベータメ

タゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、デキサメタゾン、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、フルオシノロン、フルオシノロンアセトニド、フルオシノロンアセトニドアセテート、プロピオン酸クロベタゾールなど、

②鎮痛消炎剤：例えばアセトアミノフェン、メフェナム酸、フルフェナム酸、インドメタレン、シクロフェナック、アルクロフェナック、オキシフェンブタゾン、フェニルブタゾン、イブプロフェン、フルブプロフェン、サリチル酸、エーメンツール、カンファール及びそれらの配合物など、

③鎮眠鎮静剤：例えばフェノバルビタール、アモバルビタール、レクロバルビタールなど、

④鎮痛安定剤：例えばフルフェナジン、チオリダジン、ウアゼパム、ロラゼパム、フルニトラゼパム、クロルプロムジンなど、

⑤抗高血圧剤：例えばクロニジン、塩酸クロニジン、カリクレインなど

⑥降圧利尿剤：例えばハイドロサリファザイド、ベンドロフルメサリファザイドなど

イ)抗生物質：例えばペニシリン、オキシテトラサイクリン、硫酸フラジシマイシン、エリスロマイシン、クロラムフェニコールなど、

ロ)麻酔剤：例えばリドカイン、ベンゾカイン、アミノ安息香酸エチルなど、

ハ)抗酸剤：例えば塩化ベンザルコニウム、ニトロフラゾン、ナリスタチン、アセトスルファミン、クロトリマゾールなど、

ニ)抗真菌剤：例えばペンタマイシン、アムホテリシンB、ピロールニトリン、クロトリマゾールなど、

ホ)ビタミン剤：例えばビタミンA、エルゴカルシフェロール、コレカルシフェロール、オクトチアミン、リガフラビン酸エステルなど、

ヘ)抗てんかん剤：例えばユトラゼパム、メプロバノールなど、

ロ)冠血管拡張剤：例えばニトログリセリン、ワビリダモール、イソソルバイトジナイトレート、エリスリトースチトラニトレート、ペンタエリトースチトラニトレートなど、

カ)抗ヒスタミン剤：例えば塩酸ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、シフェニルイミダゾールなど、

これらの薬物は必要に応じて2種以上併用することができる。

その他任意成分としては、高分子物質と薬物との配合物からなる薬剤の保型性を保つために又は皮膚からの薬物の吸収率を高めるためなどの目的をより確実に達成するために、充填剤又は吸収促進剤などを配合することができる。また薬剤には一般的な緩衝性付与剤、軟化剤の如き配合剤を少量添加してもよい。

充填剤としては、微粉末シリカ、チタン白、皮酸カルシウムなどを挙げることができる。吸収促進剤として、プロピレングリコール、ジエチレングリコールの如きアルコール類、サリチル酸、尿素、フラントイン、ジメチルスルオキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、ジイソプロピルアセート、ジエチルセバケート、エチルラウレートなどを挙げることができる。

前者は配合物に対して20重量%以下の量で、後者は30重量%以下の量で添加することができる。

本発明の製法において、配合物中に含有する薬物の量は、薬物の種類、高分子物質及び非架橋部分の配合物製フィルムに対する溶解度又はそれらの厚みによって異なるが、約0.5～20重量%、好ましくは2～15重量%となるように調整される。

高分子物質に対する飽和溶解度以上の薬物が配合された配合物は、薬物が移行しうる配合物製フィルム（又は膜フィルムと薬物非移行のフィルムとの貼り合せ品）においては、その移行性のフィルム面）に、通常5～500μmの厚みで、全面或いは部分的に形成される。

このように本発明の製法によって得られた配合物製フィルムは、全体として単位面積当たりの薬物量が多いにもかかわらず、高分子物質層（基剤層）の両面での薬物の結晶化がなく、皮膚面に対して強固に接着して、良好に薬物を経皮吸収させることがで

き、しかも薬物を自由にコントロールすることができるという特徴を有する。

以下本発明の実施例を示す。文中部とあるのは重量部を意味する。

実施例1

三口フラスコに、9.6gのイソオクタルフリレートと4gのアクリル酸を仕込むと共に0.2gのアゾビスイソブチロニトリルを含む2.5gの酢酸エチルを添加し、不活性ガス雰囲気下で脱泡して、60℃に昇温して反応を開始すると共に酢酸ニチルを滴下しつつ62～66℃中で5時間反応させ、さらに75～77℃で3時間熟成して、19.5ボイズ（30℃）で、固型分30重量%の共重合体溶液を得る。

この溶液の固型分100部に対して、10重量%ニトログリセリン含有乳糖粉末20部を添加して、ポリエステル製静型ライナー上に乾燥後の厚みが60μmとなるように流布し室温で1時間乾燥して基剤フィルムを得る。

一方、薬物移行性フィルム面としての厚さ40

μmのアクリル酸エチル-酢酸ビニル共重合体フィルム（アクリル酸エチル：酢酸ビニル＝2：1重量比）の片面にプラズマ処理して約2μm厚の架橋層を形成する。

このフィルムの非処理面に、前記基剤フィルムを貼り合せて圧着し、複合製剤を得る。

実施例2

実施例1で用いた共重合体溶液の固形分100部に対して、10部のイソソルバイトジナイトレートを添加して、酢酸ライナー上に乾燥後の厚みが40μmとなるように塗布乾燥して基剤フィルムを得る。

一方、酢酸ビニル含有量40重量%のニチレン-酢酸ビニル共重合体の片面に電子線を照射（5Mrad）して、約5μm厚の架橋層を作り、このフィルムの非処理面に、上記基剤フィルムを貼り合せて圧着し、複合製剤を得る。

実施例3

ポリイソブレンゴム45部、流動パラフィン15部、ラノリン10部及び脂肪酸系石油樹脂

80部からなる混合物を不活性ガラス下で5時間溶解（110～125℃）し、80℃に冷却後、8部のインドントラシンを添加して、酢酸ライナー上に100μmの厚みとなるように塗布して、基剤フィルムを得る。

一方、酢酸ビニル-アクリル酸ブチル-アクリル酸プロピルエチル（50：20：30重量比）共重合体フィルム（厚さ60μm）の片面にプラズマ処理して約1μmの架橋層を作り、このフィルムの非処理面に、上記の基剤フィルムを貼り合せて圧着し、複合製剤を得る。

第1～2表は、実施例1～3の試験結果を示すもので、第1表は接着物が結晶化又はブルーミングするまでの時間を、また第2表は皮膚への接着性、対ベークライト板に対する接着力及び保持力を示すものである。

第1～2表中の比較例1～3は、実施例1～3に対応するものであって、基剤フィルムを夫々ポリエステルフィルム、ポリエチレンフィルム及びポリ塩化ビニリウムフィルムに貼り合せて圧着した

ものである。

第 1 表

保持力	1日	2日	5日	10日	20日	30日
実施例1	良	良	良	良	良	良
比較例1	ブルーミング	ブルーミング	フィルムの可塑性消失	両面50%減少	両面50%減少	両面90%減少
実施例2	良	良	良	良	良	良
比較例2	劣	一部劣り	大半劣り	大半劣り	大半劣り	大半劣り
実施例3	良	良	良	良	良	良
比較例3	劣	一部劣り	一部劣り	約半分劣り	約半分劣り	約半分劣り

保存条件：23℃×65% R.H.

初期剥離を100%とし、ガスクロマトグラフィーによって定量化して測定した減少率を示している。

第 2 表

保持力	皮膚への接着性			保持力 (g/12mm)			保持力 (g)		
	1日	10日	30日	1日	10日	30日	1日	10日	30日
実施例1	良	良	良	470	510	490	12	11	10
比較例1	良	良	可	450	450	330	10	12	130
実施例2	良	良	良	660	630	680	22	20	29
比較例2	劣	劣	劣	550	310	160	27	40	劣
実施例3	良	良	良	680	670	410	100	120	110
比較例3	良	可	不可	590	310	250	110	310	劣

第2表中の測定法

対ベークライト板接着力：径12mmのサンプルをベークライト板に貼り付けて、20kgゴムローラーで一圧復圧後、30分間保存後、サンプルを一端から引き剥がして接着力を求めた（引き剥がし角度180度、引き剥がし速度300mm/min、条件は20℃で65% R.H.）。

保持力：サンプル（径10mm、長さ100mm）の一端をベークライト板の端部に20mmだけ貼り付けて20分間保存後、もう一端に300gの

特開59-172418(6)

荷重をかけて、サンプルがベークライト板から剥
れ落ちるまでの時間を測定した(40℃の露湿気
中で測定)。

なお第2表中の「破壊」とは、薬剤とフィルム
との間の層間破壊又はベークライト板からの界面
破壊を意味している。

特許出願人

日東電気工業株式会社

代表者 土 万 三 郎

BEST AVAILABLE COPY